

**HYPONATRIÄMIE UNTER
VINCRISTINTHERAPIE**

**(Retrospektive Untersuchung an 63 Kindern mit malignen
Erkrankungen unter Chemotherapie)**

HENRIETTE WANNINGER

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Hans-Beat Hadorn

**Hyponatriämie unter
Vincristintherapie**

**(Retrospektive Untersuchung an 63 Kindern mit malignen
Erkrankungen unter Chemotherapie)**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Henriette Wanninger

aus

München

Jahr

1986

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:

Prof. Dr. R. Haas

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

**Tag der mündlichen
Prüfung:**

13. Mai 1986

Inhaltsverzeichnis

- I. **Einleitung und Fragestellung**
- II. **Entstehungsmöglichkeiten der Hyponatriämie**
- III. **Patienten und Methoden**
- IV. **Laborwerte**
- V. **Therapieschemen**
- VI. **Tabellen**
- VII. **Ergebnisse**
- VIII. **Fallberichte**
- IX. **Diskussion**
- X. **Zusammenfassung**
- XI. **Literatur**

I. Einleitung und Fragestellung

Die Intensivierung in der zytostatischen Therapie kindlicher Malignome hat es nicht nur ermöglicht, daß bei einigen Erkrankungen Überlebensraten von 60 - 80 % erreicht werden. Sie hat auch zu einer erhöhten Morbidität durch schwere Nebenwirkungen geführt, von denen Übelkeit, Erbrechen, Blutungs- und Infektneigung zu den bekanntesten gehören.

Einige Nebenwirkungen, wie z. B. Elektrolytentgleisungen sind weniger bekannt, da sie oft un bemerkt bleiben und wenig eindrucksvolle klinische Symptome machen. In einigen Fällen können jedoch Elektrolytentgleisungen im Rahmen einer Chemotherapie zu schweren Krankheitsbildern führen, wenn die Störung unerkannt bleibt und nicht rechtzeitig therapeutisch angegangen wird.

Hyperkaliämien werden durch massiven Zellzerfall in der Initialphase der antileukämischen Therapie beobachtet.

Auch über Hypokaliämien unter Chemotherapie wird berichtet. Als Nebenwirkung von Cisplatin (13), aber auch von anderen Chemotherapeutika (7) ist die Hypocalcaemie und Hypomagnesämie zu erwähnen.

Die Hyponatriämie (Na-Werte unter 135 mmol/l) ist beschrieben bei der Behandlung der verschiedenartigsten Malignome mit Cyclophosphamid (25), Cisplatin (11, 12) und Zytostatika aus der Gruppe der Vincaalkaloide (5, 6, 7, 15, 17, 18, 21, 24, 26, 27). Berichte in der Literatur über Hyponatriämie unter Chemotherapie beschränkten sich bislang meist auf einzelne Fallberichte.

Ziel dieser Arbeit ist es, an einer größeren Gruppe von Patienten die Häufigkeit der Hyponatriämie aufzuzeigen, ihr Ausmaß, ihre Dauer und ihre klinische Relevanz.

II. **Entstehungsmöglichkeiten der Hyponatriämie**

Eine kurze Zusammenfassung der physiologischen Wasser- und Salzregulation und der Entstehungsmechanismen der Hyponatriämie (Serum-Natriumwerte $< 135 \text{ mmol/l}$) soll ermöglichen, in der späteren Diskussion einige Ursachen der aufgetretenen Hyponatriämie von vorneherein auszuschließen.

Wasser als das lebensnotwendige Lösungsmittel des Körpers und NaCl , als der größte osmotisch wirksame Bestandteil der extrazellulären Flüssigkeit und damit der wichtigste Parameter für die Osmolarität, sind eng miteinander verknüpft. Da starke Schwankungen der Osmolarität (normal ca. 290 mosm/l) den Körper gefährden, ist sie streng geregelt und ihre Regulation erfolgt in der Hauptsache durch 2 Hormone: dem im Hypothalamus gebildeten Oktapeptid ADH (antidiuretisches Hormon) und dem in der Nebennierenrinde gebildeten Steroid Aldosteron (vgl. Abb. 1)

Die Osmolarität, gemessen von Osmorezeptoren im Hypothalamus, ist die Regelgröße für das antidiuretische Hormon.

Ein geringer Anstieg der Osmolarität von nur 3 mmol/l , das ist etwa 1% , genügt, um die ADH-Ausschüttung zu erhöhen. ADH fördert dann in der Niere die Wasserrückresorption und führt zu einer Erniedrigung der Osmolarität. Umgekehrt stoppt eine niedrige Osmolarität die ADH-Ausschüttung und führt in der Niere zu einer vermehrten Wasserausscheidung (8, 23).

Die Aldosteron-Ausschüttung über den Renin-Angiotensin-Mechanismus ist von Volumenrezeptoren abhängig.

Ein niedriges Plasmavolumen und damit ein niedriger Venendruck führt zur Ausschüttung von Renin und über Angiotensin II zur Ausschüttung von Aldosteron aus den Nebennierenrinde.

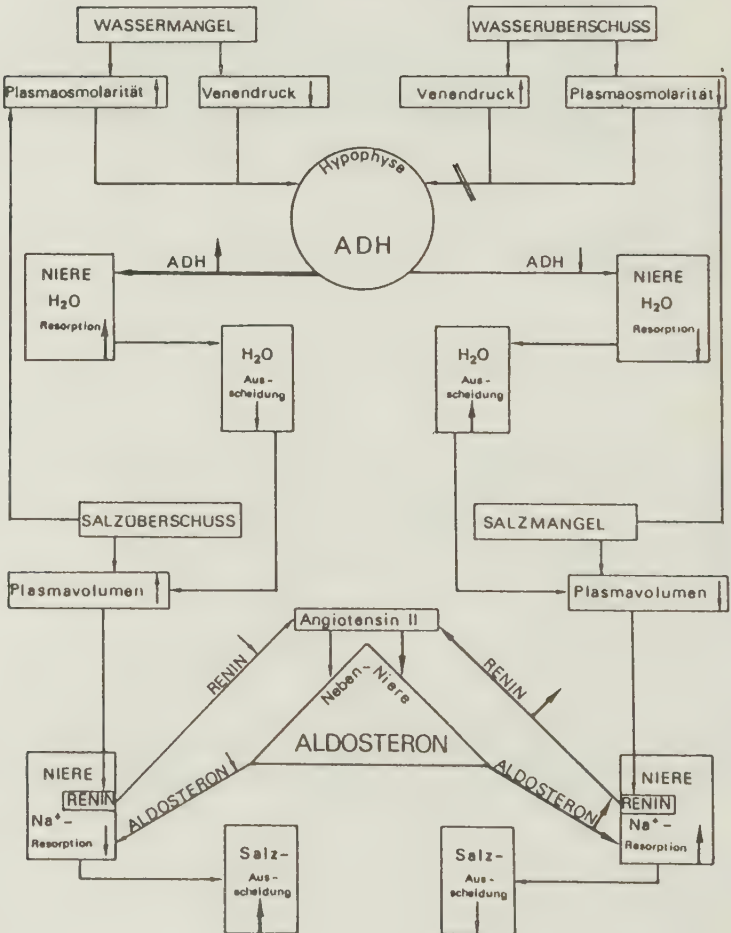
Aldosteron fördert im distalen Tubulus die Natriumresorption und führt über eine Erhöhung der Plasmaosmolarität zu einer erhöhten ADH-Ausschüttung und damit zur Wasserrückresorption und zur Erhöhung des Plasmavolumens (8, 23).

Es gibt Hinweise und Untersuchungen (29), daß neben den beiden oben genannten Hormonen ein "natriuretisches Hormon" existiert, das ausschließlich die Natriumausscheidung erhöht.

Man nimmt an, daß die Regulationsgröße der intrathorakale Druck, speziell der linke Vorhofdruck ist, und daß das "natriuretische Hormon" über die Na+K+ATPase wirkt. Wo dieses Hormon jedoch produziert wird, und welchem genauen Steuerungsmechanismus es unterliegt, ist bisher nicht bekannt.

Abb.1

REGELKREISE DES WASSER - UND SALZHAUSHALTS



Unter folgenden Bedingungen kann es trotz des beschriebenen Regelsystems zur Hyponatriämie kommen:

1. Verluste aus dem Magen-Darm-Trakt durch Erbrechen, Durchfall und gastrointestinale Fisteln führen zu Wasser- und Salzverlusten. Dabei wird weniger Natrium als vielmehr Kalium verloren - die Hyponatriämie ist nicht stark ausgeprägt.
2. Peritonitis oder Aszitis führen zu einem isoosmotischen Wasserverlust - die Hyponatriämie ist nicht stark ausgeprägt.
3. Verluste über die Haut durch Schwitzen sind hypoton - zur Hyponatriämie kommt es nur bei völlig kochsalzfreiem Flüssigkeitsausgleich.
4. Bei größerflächigen Verbrennungen gehen große Mengen an isotoner Körperflüssigkeit verloren - Hyponatriämie bei ungenügendem Ersatz.
5. Über die Niere geht bei chronischem Nierenversagen, bei Tubulusschäden mit Salzverlust und in der polyuretischen Phase des akuten Nierenversagens Natrium (und Wasser) verloren.
6. Die Therapie mit Diuretika - speziell der kaliumsparenden - und die osmotische Diurese beim unbehandelten Diabetes Mellitus führen zu Natriumverlusten und somit zur Hyponatriämie.
7. Übermäßiges Trinken von Wasser (Polydipsie), intensive Magenspülung mit freiem Wasser und Infusion reiner Glukoselösung bewirken ebenfalls eine Hyponatriämie.

Bei den bisher genannten Störungen war die hormonelle Regulation intakt, aber durch andere Ursachen wie exzessive Natriumverluste oder mechanische Defekte (z.B. Tubulusschäden) überfordert.

8. Störungen der hormonellen Regulation können selbstverständlich auch zu Hyponatriämie führen.

8.1 Eine Nebenniereninsuffizienz mit dem damit verbundenen Aldosteronmangel hat über unkontrollierte renale Natriumverluste eine Hyponatriämie zur Folge.

Beim Adrenogenitalem Syndrom mit Salzverlustsyndrom ist durch einen hochgradigen Defekt der 21-Hydroxylase neben der Kortisolproduktion auch die Aldosteronproduktion vermindert und es kommt zu schweren Natrium-Verlusten und zur Hyponatriämie.

8.2 Die erhöhte Ausschüttung von ADH führt über einen Verdünnungsmechanismus durch Wasserrückresorption zur Hyponatriämie.

Ursachen für eine erhöhte ADH-Ausschüttung sind (17, 25):

- Tumoren

z.B. Kleinzelliges Bronchialkarzinom
Pankreaskarzinom

- Erkrankungen (nicht maligne) im Thoraxbereich

z.B. Tuberkulose, Pneumonien, Mitralklappenstenose

- Erkrankungen des Zentralen Nervensystems

z.B. * Trauma (subdurales Hämatom, Thrombosen u.a.)

* Hirndrucksteigerung (Tumoren)

* Infektionen (Meningitis, Enzephalitis)

* Guillain-Barré Syndrom

* Lupus erythematosus

* Akute intermittierende Porphyrie

- Medikamente

z.B. * Chlorpropamid
 * Morphine
 * Nikotin
 * Cyclophosphamid
 * Vincristin
 * Cisplatin

- Verschiedenes

z.B. * Hypoparathyreoidismus
 * Stress
 * Idiopathisch

III. Patienten und Methoden

Untersucht wurden 63 Patienten im Alter von 1 bis 15 Jahren, die im Zeitraum von Januar '81 bis Januar '84 wegen einer der folgenden onkologischen Krankheiten behandelt wurden: Akute lymphatische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und Weichteilsarkomen (RMS), und bei denen Elektrolytwerte dokumentiert waren. 45 der untersuchten Patienten hatten eine ALL, davon 36 eine C-ALL, 5 eine T-ALL, 3 eine AUL, 1 eine prä-T-ALL; 8 Patienten hatten ein NHL, 4 eine AML, 5 ein Rhabdomyosarkom, 1 eine CML mit (Blastenkrise (Tab. 1).

Ursachen für eine Hyponatriämie, wie Erkrankungen, die zu einer erhöhten ADH-Ausschüttung führen (Bronchialca, Tb, Pneumonie, ZNS-Erkrankungen u.a.) bzw. Medikamente wie Morphin, Nikotin, Äthanol, Chlorpropamid etc. konnten bei unseren Patienten mit wenigen Ausnahmen ausgeschlossen werden. Diese Ausnahmen sind gesondert erwähnt (Tab. 1).

Auch von den Antibiotika, die bei unseren Patienten im Beobachtungszeitraum gegeben wurden, ist nicht bekannt, daß sie Hyponatriämien verursachen.

Nach Diagnosestellung wurden die Patienten mit ALL und T-NHL nach einem Schema behandelt, das in der Induktionsphase Prednison, Vincristin, Daunorubicin und Asparaginase vorsieht (vgl. Abb. 2)(10).

Die Patienten mit B-NHL erhielten Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Methotrexat (vgl. Abb. 3; Hauseigenes Schema unveröffentlicht).

Das Protokoll, nach dem die AML Patienten behandelt wurden, enthielt Prednison, Thioguanin, Vincristin, Adriablastin, Arabinosid-C, Cyclophosphamid und Methotrexat (vgl. Abb. 4) (4).

Weichteilsarkome wurden mit Vincristin, Cyclophosphamid, Adriablastin und Actinomycin-D behandelt (vgl. Abb. 5) (14).

Abb. 2

Therapieprotokoll für Patienten mit ALL

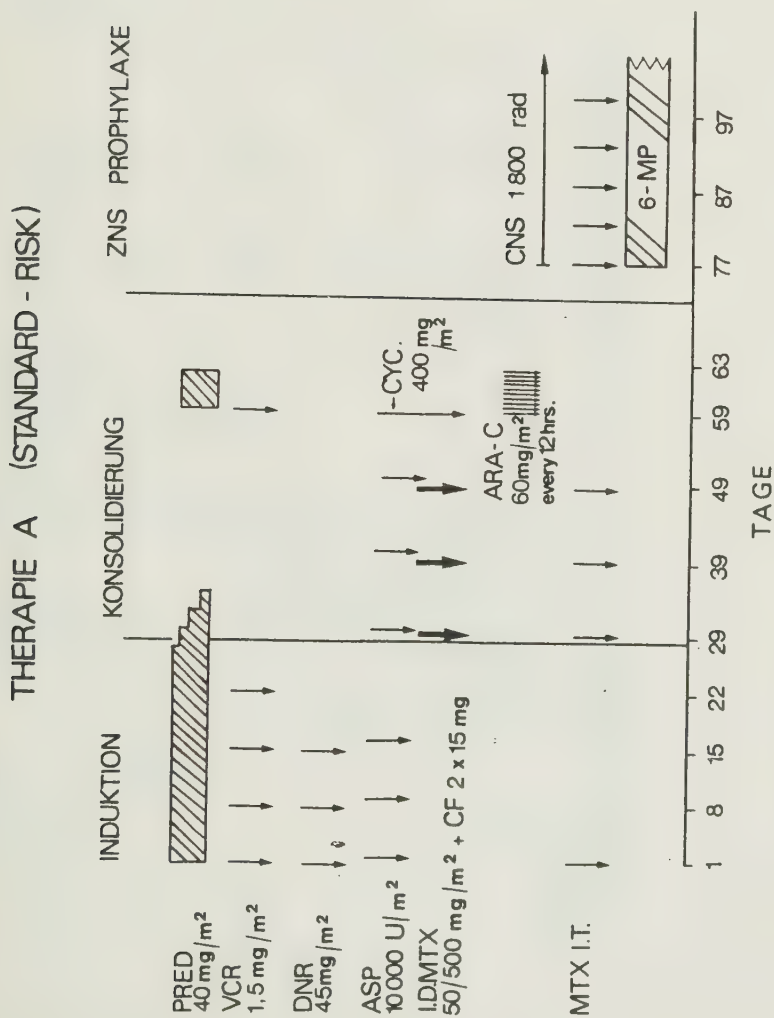


Abb. 3

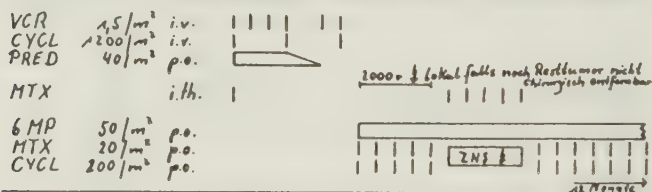
Therapieprotokoll für Patienten mit NHL

NON-HODGKIN-LYMPHOM

Stadium I, jede Histologie: Entfernung d. Tumors chirurgisch



Stadium II, jede Histologie beachte Modifikationen!



Stadium III und IV außer B-Zell-Typ: ALL-77-02 Risiko

Stadium III und IV B-Zell-Typ

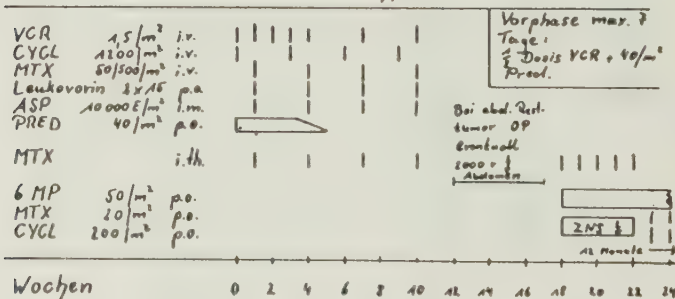


Abb. 4

Therapieprotokoll für Patienten mit AML

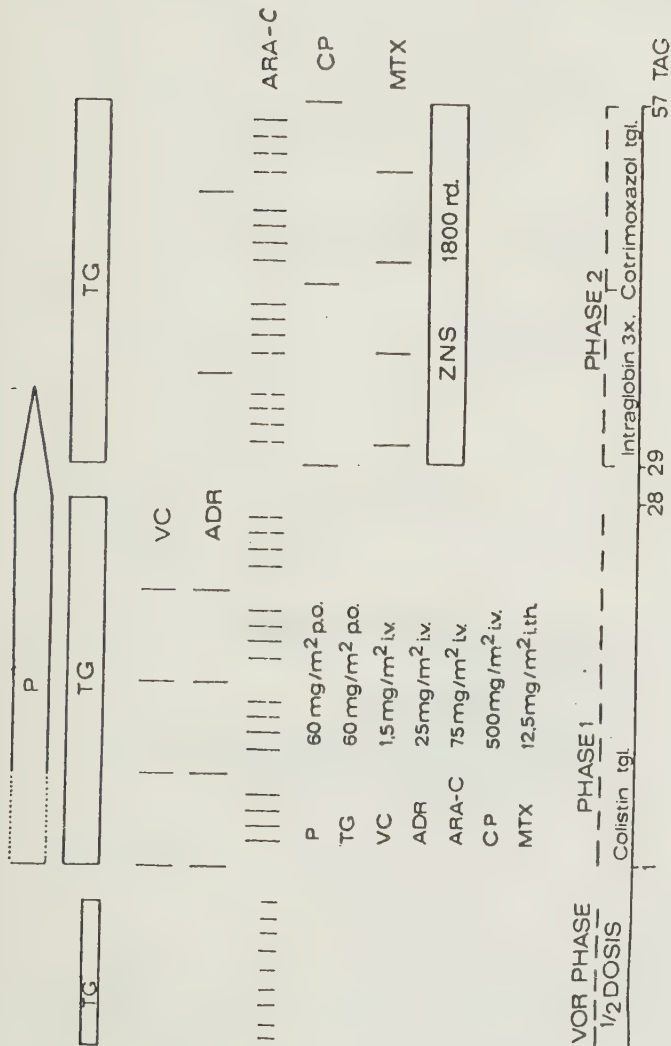
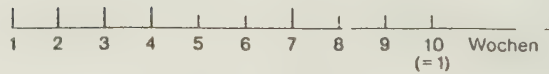


Abb. 5

Therapieprotokoll für Patienten mit Rhabdomyosarkom

ARM A VACA

CYC 1200 mg/m ²	CYC 400 mg/m ²	CYC 1200 mg/m ²	
ADR 30 mg/m ²	DACT 0,5 mg/m ²	ADR 30 mg/m ²	
VCR 1,5 mg/m ²			
			x 4



CYC = Cyclophosphamid, ADR = Adriamycin

DACT = Actinomycin D, VCR = Vincristin

BLEO = Bleomycin

max. Einzeldosis VCR 2,0 mg

max. Einzeldosis DACT 0,8 mg

Dosierung bei Kindern unter 1 m² Körperoberfläche
nach Körpergewicht, dabei entspricht 1 m² = 30 kg

Dosismodifikationen (Tab. 2) beachten (§.20)

IV. **Laborwerte**

Natrium wurde mit der Na-Elektrode bestimmt, der Normalwert im zuständigen Labor betrug 135 - 145 mmol/l. Ebenso wurde die Na-Ausscheidung im Urin gemessen (Normalwert 0,5 - 4,9 mmol/kg/d).

Kreatinin wurde im Autoanalyser bestimmt.

Patient Nr.	Alter J/M	Geschlecht	Diagnose	Na (mmol/l) vor Therapie	min. Na-Wert (mmol/l)	Serum Kreatinin (mg/dl)	max. Na-Substitution (mmol/kg/24 h)	Dauer der Na-Ermiedrigung in Tagen	Therapie-woche	Zusatzbefunde
1	14/06	m	c-ALL	139	129	0,9	1,5	1 (?)	3	
2	15/01	m	AML	139	124	0,7	7,0	20	3	
3	14/06	m	AML	138	121	0,5	10,7	15	2	
4	12/11	w	RMS	136	136	0,9	--	--	--	
5	13/01	w	RMS	140	139	1,0	--	--	--	
6	13/01	m	c-ALL	145	122	1,8	8,0	20	1	Trisomie 21
7	12/10	m	RMS	144	131	0,7	5,0	1 (?)	1	Nierenaplasie li.
8	10/08	m	AML	136	135	1,6	--	--	--	
9	12/07	m	NHL	139	137	0,9	--	--	--	
10	12/00	m	c-ALL	138	130	0,8	2,1	14	1	
11	09/10	m	c-ALL	139	130	1,0	2,5	7	2	
12	11/02	m	c-ALL	141	134	1,0	6,0	4	2	
13	09/06	m	T-ALL	145	126	1,0	2,0	2	1	ZNS-Befall
14	10/11	m	AUL	142	127	0,9	8,0	6	3	
15	09/07	w	c-ALL	140	132	0,7	2,0	7	3	
16	08/09	m	NHL	145	128	0,8	11,5	5	2	ZNS + Nieren-Befall
17	10/10	m	c-ALL	132	131	0,6	2,5	3	4	
18	09/06	m	T-ALL	145	135	0,4	--	--	1 (?)	Mediastinaltu + Erguß
19	09/04	m	T-ALL	143	134	0,9	--	14	2	
20	07/10	w	AUL	144	132	0,8	--	1	2	
21	07/08	w	c-ALL	141	134	1,0	--	1 (?)	3	
22	08/08	m	Fibrose.	141	122	0,7	15,6	20	2	Mediastinaltu.
23	05/05	m	c-ALL	144	128	0,4	6,0	4	2	
24	06/00	m	NHL	135	132	0,5	--	7	1	Nieren-Befall
25	05/05	m	c-ALL	144	128	0,9	--	1 (?)	3	
26	05/01	m	Burkett-Ly	124	124	--	9,0	9	0	
27	07/10	m	c-ALL	135	--	0,7	1,0	--	--	Doppelnier li.
28	06/08	m	c-ALL	150	140	0,6	--	--	--	
29	03/06	m	c-ALL	147	134	1,1	1,5	1 (?)	1	
30	05/04	m	CML	137	131	0,5	8,5	7	1	
31	06/08	w	B-NHL	142	140	0,7	--	--	--	
32	05/04	m	c-ALL	139	130	0,9	6,5	5	1	
33	03/08	w	NHL	146	130	0,9	--	4	2	
34	04/00	m	c-ALL	139	135	1,0	--	1 (?)	3	
35	06/06	m	c-ALL	140	134	0,1	4,0	6	3	

Patient Nr.	Alter J/M	Geschlecht	Diagnose	Na (mmol/l) vor Therapie	min. Na-Wert (mmol/l)	Serum Kreatinin (mg/dl)	max. Na-Substitution (mmol/kg/24 h)	Dauer der Na- Erniedrigung in Tagen	Therapie- woche	Zusatzbefunde
36	05/08	m	c-ALL	142	132	--	12,5	11	2	
37	03/08	w	RMS	140	138	0,5	2,0	--	--	ZNS-Befall + Radiatio
38	03/07	m	AML	144	131	0,7	--	--	2	ZNS-Befall
39	05/07	w	c-ALL	142	128	0,6	11,0	24	2	
40	02/06	m	c-ALL	142	133	0,9	--	1 (?)	3	
41	02/11	m	c-ALL	139	134	0,7	--	1 (?)	3	
42	03/11	w	c-ALL	133	133	0,8	--	1 (?)	0	
43	01/10	w	prät-ALL	139	135	0,7	--	--	--	
44	03/09	w	c-ALL	136	125	0,8	5,0	1 (?)	2	
45	02/10	m	T-ALL	142	132	0,8	2,0	2	3	ZNS-Befall
46	03/03	w	c-ALL	142	131	0,6	4,0	3	3	V. a. Aspergillenpneum
47	03/04	m	c-ALL	140	129	0,6	18,0	18	3	
48	02/10	w	c-ALL	143	136	0,5	--	--	--	ZNS-Befall
49	03/07	m	c-ALL	134	118	0,6	22,0	16	2	
50	02/11	m	c-ALL	136	132	--	5,0	17	2	
51	03/03	w	c-ALL	142	134	0,6	5,0	4	2	
52	03/01	w	c-ALL	140	127	0,6	11,0	9	3	
53	02/00	w	RMS	138	110	0,4	26,0	8	--	
54	03/03	m	c-ALL	149	130	0,5	10,0	7	3	
55	01/08	m	c-ALL	138	128	0,5	9,0	9	2	
56	02/07	m	NHL	137	137	0,6	--	--	--	Mediastinitis + Erguß
57	03/01	w	c-ALL	141	130	0,4	14,0	21	2	
58	01/07	w	c-ALL	137	133	0,5	5,0	1 (?)	1	
59	02/00	m	AUL	138	120	0,7	8,0	8	3	
60	01/00	m	T-ALL	138	133	0,3	6,0	1 (?)	2	Pneumonie
61	01/00	w	c-ALL	140	133	--	--	--	1	
62	02/07	m	c-ALL	137	117	--	12,0	14	2	Pleuraerguß
63	01/07	w	c-ALL	137	137	0,3	2,5	--	--	

Zeichenerklärung: (?) Es war jeweils nur ein erniedrigter Wert dokumentiert; es erfolgte keine Kontrolle

Tabelle 1

Patient Nr.	min. Na-Wert (mmol/l)	Symptome	Fieber z. Z. des min. Na-Werte	Blutkultur	Antibiotische Therapie	Antimykotische Therapie
(lt. Tab. 1)						
1	129	?	-	0	-	-
2	124	?	+	-	+	-
3	121	?	+	-	+	-
4	136	?	-	0	-	-
5	139	?	-	0	-	-
6	122	?	-	0	-	-
7	131	?	-	0	-	-
8	135	-	-	0	-	-
9	137	-	-	0	-	-
10	130	+	+	+	(Pneumokokken)	-
11	130	?	-	-	-	-
12	134	+	-	0	-	-
13	126	?	-	0	-	-
14	127	+	+	-	+	+
15	134	+	-	0	-	-
16	128	+	-	-	+	-
17	131	+	+	0	+	-
18	135	-	-	0	-	-
19	134	-	-	0	-	-
20	132	-	-	0	-	-
21	134	+	-	0	-	-
22	122	+	-	+	(Enterobakter)	-
23	128	?	+	+	(Str. viridans)	-
24	132	-	-	0	-	-
25	128	+	-	0	-	-
26	124	-	-	0	-	-
27	135	-	-	0	-	-
28	140	-	-	0	-	-
29	134	?	-	0	-	-
30	131	?	-	0	-	-
31	140	+	-	0	-	-
32	130	-	-	0	-	-
33	130	-	-	0	-	-
34	135	+	-	0	-	-
35	134	+	-	0	-	-

Patient Nr. (lt. Tab. 1)	min. Na-Wert (mmol/l)	Symptome	Fieber z. Z. des min. Na-Werte	Blutkultur	Antibiotische Therapie	Antimykotische Therapie
36	132	+	+	-	+	-
37	138	-	-	0	-	-
38	131	?	-	0	-	-
39	128	+	-	-	+	+
40	133	+	-	0	-	-
41	134	-	-	0	-	-
42	133	+	-	0	-	-
43	135	?	-	0	-	-
44	125	-	-	0	-	-
45	132	?	-	0	-	-
46	131	+	+	-	+	-
47	129	+	-	0	-	-
48	136	?	+	+	+	-
49	118	?	+	+	+	-
50	132	-	+	+	+	+
51	134	-	+	-	+	+
52	127	-	-	0	-	-
53	110	+	-	0	-	-
54	130	-	+	-	+	-
55	128	+	+	-	+	-
56	137	?	-	0	+	-
57	130	+	+	+	+	-
58	133	?	-	+	+	-
59	120	+	-	+	+	-
60	133	-	+	+	+	-
61	133	-	-	0	-	-
62	117	+	-	-	+	+
63	137	-	-	0	-	-

Zeichenerklärung siehe nächste Seite

Zeichenerklärung zu Tabelle 2

Symptome

- + Müdigkeit, Schlaptheit, Somnolenz oder Krämpfe - ja
- Müdigkeit, Schlaptheit, Somnolenz oder Krämpfe - nein
- ? unzureichende Dokumentation

Fieber

- + über 38,0 °C
- kein Fieber

Blutkultur

- 0 keine Blutkultur abgenommen
- + Blutkultur positiv
- Blutkultur negativ

Antibiotische Therapie

- + Sepsisschema mit Azlocillin, Cefotaxim und Tobramycin oder entsprechend der Blutkultur
- keine antibiotische Therapie

Antimykotische Therapie

- + Vancomycin
Amphotericin B
- keine antimykotische Therapie

Gruppe	1 Na-Wert < 130 mmol/l	2 Na-Wert 130 - 134 mmol/l	3 Na-Wert > 135 mmol/l	Gesamt
Anzahl der Patienten	20	29	14	63
Symptome (müde, schlapp, irritabel, somnolent, Krämpfe) - ja	12 = 60 %	11 = 38 %	2 = 14 %	25 = 40 %
Symptome - nein	3 = 15 %	10 = 34 %	7 = 50 %	20 = 32 %
Symptome nicht ausreichend dokumentiert	5 = 25 %	8 = 28 %	5 = 36 %	18 = 29 %
Fieber, z. Z. der Hyponatriämie	6 = 30 %	8 = 28 %	1 = 7 %	15 = 24 %
Blutkultur durchgeführt und +	3 = 15 %	4 = 14 %	1 = 7 %	8 = 13 %
Blutkultur durchgeführt und -	8 = 40 %	5 = 17 %	0 = 0 %	13 = 20 %
Keine Blutkultur	9 = 45 %	20 = 69 %	13 = 93 %	42 = 66 %
Antibiotika / Antimykotika	11 = 55 %	9 = 31 %	1 = 7 %	21 = 33 %

Tabelle 3

Natriumausscheidung im Urin

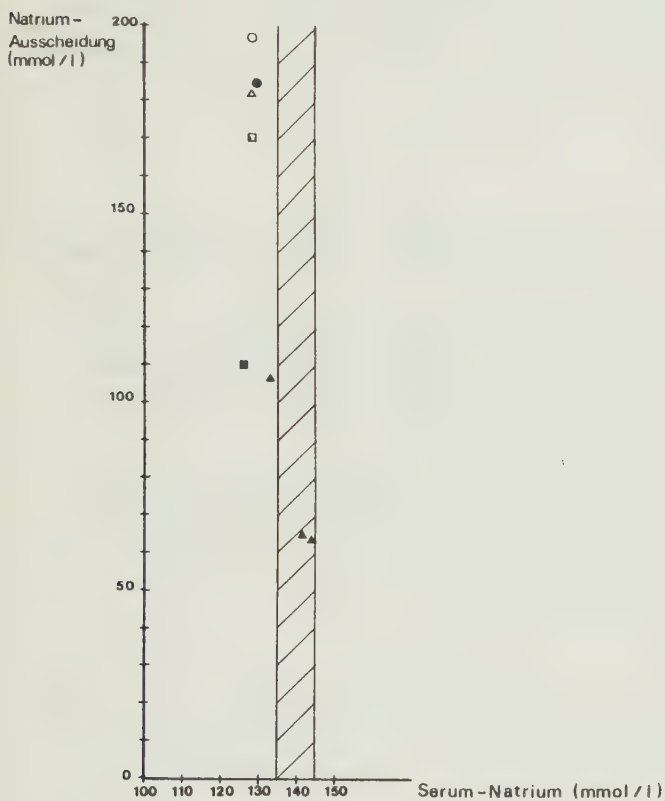
Patient Nr.	Behandlungstag nach I. VCR-Gabe	Ausscheidungsmenge/ Na (mmol/l)	Se-Natrium (mmol/l)
16 (▲)	0	64,3	141
	17	106,0	133
	25	63,4	144
22 (□)	16	170,0	128
39 (Δ)	14	182,0	128
49 (○)	20	197,0	128
53 (●)	während Hyponatriämie nach Hyponatriämie	185,0	129
62 (■)	15	110,0	126

Tabelle 4

Abb. 6

NATRIUM-AUSSCHIEDUNG UND SERUM-NATRIUM

VON 6 PATIENTEN (ZU TAB. 4)



VII. **Ergebnisse** (siehe Tab. 2, 3, 4 und Abb. 6)

Von den 63 untersuchten Patienten entwickelten 49 eine Hyponatriämie während der cytostatischen Therapie. Von diesen 49 lagen 20 Patienten mit ihrem niedrigsten Na-Wert unter 130 mmol/l (Gruppe 1; Tab. 3), 29 zwischen 130 - 134 mmol/l (Gruppe 2, Tab. 3). Nur bei 14 Patienten bewegte sich das Serum-Natrium (S-Na) im Beobachtungszeitraum ständig im Normbereich (Gruppe 3, Tab. 3), bei 5 von diesen Patienten war es mit 135 mmol/l grenzwertig niedrig (8, 18, 27, 34, 43, Tab. 1).

Bei 6 Patienten wurde die Na-Ausscheidung im Urin während der Hyponatriämie (Tab. 4), gemessen; bei einem dieser Patienten zusätzlich nach Abklingen der Hyponatriämie, und bei einem Patienten vor, während und nach der Hyponatriämie. Die während der Hyponatriämie gemessenen Na-Ausscheidungen betrugen ein Vielfaches des Normwertes. Allerdings muß erwähnt werden, daß zu diesem Zeitpunkt bereits eine massive Na-Substitution stattfand, da eine reine Flüssigkeitsreduktion in den meisten Fällen nicht möglich war.

Insgesamt wirkten die Kinder mit Hyponatriämie (Tab. 3) aus Gruppe 1 und 2 kränker als die Kinder aus der Gruppe mit Normwerten aus der Gruppe 3. Sie hatten häufiger Fieber, es mußten daher häufiger Blutkulturen abgenommen und häufiger antibiotische und antimykotische Behandlungen eingeleitet werden.

Während der ausgeprägtesten Hyponatriämie hatten 6 (= 30 %) der Patienten aus Gruppe 1 (Na < 130 mmol/l) Fieber. Im Verlauf der Hyponatriämie wurden bei 11 Patienten (= 55 %) Blutkulturen abgenommen, von denen 2 (= 10 %) positiv ausfielen; 11 Patienten (= 55 %) wurden antibiotisch behandelt.

In Gruppe 2 (Na 130 - 134 mmol/l) hatten 8 Patienten (= 28 %) Fieber, in 9 Fällen (= 31 %) wurde eine Blutkultur abgenommen, 4 davon (= 14 %) waren positiv; 9 Patienten (= 31 %) wurden antibiotisch behandelt.

In der Gruppe 3 ($\text{Na} > 135 \text{ mmol/l}$) hatte 1 Kind (= 7 %) Fieber, es mußte eine Blutkultur (= 7 %) abgenommen werden (sie war positiv); 2 Patienten (= 14 %) wurden antibiotisch behandelt.

Symptome, die auf eine Hyponatriämie hinweisen könnten, wie Müdigkeit, Schläppheit, Somnolenz oder Krämpfe wurden bei insgesamt 25 Patienten (= 40 %) beobachtet, 12 der betroffenen Patienten gehörten zur Gruppe 1 (= 60 %), 11 gehörten zur Gruppe 2 (= 38 %) und nur 2 Patienten (= 14 %) aus Gruppe 3 zeigten vergleichbare Symptome.

Genau gegenläufig war die Verteilung der Patienten ohne entsprechende Symptomatik.

3 Patienten (= 15 %) aus Gruppe 1, 10 Patienten (= 50 %) aus Gruppe 3 zeigten keinerlei Symptome, die an eine Hyponatriämie denken ließen.

Bei den übrigen Patienten war die Dokumentation in den Krankenblättern nicht ausreichend, um eine definitive Aussage über das jeweilige klinische Erscheinungsbild der Kinder zum Zeitpunkt der Hyponatriämie machen zu können.

Die symptomatischen Hyponatriämien traten bei allen Patienten bis auf eine Ausnahme (Patient 53) in den ersten 3 Therapiewochen auf. Sie dauerten zwischen 1 und 24 Tagen (Tab. 1) an.

VIII. Fallberichte

Fallbeschreibung 1: Patient Nr. 59

Am 10.05.83 wird bei dem zweijährigen Jungen G. F. eine akute undifferenzierte Leukämie diagnostiziert.

Die Induktionsphase nach dem Protokoll 77-02 wird mit Vincristin, Prednison, Daunorubicin und Asparaginase begonnen.

Die Na-Werte betragen am 1. und 2. Therapietag 135 mmol/l.

Am 3. Behandlungstag wirkt das Kind apathisch und will nichts essen.

Am 9. Behandlungstag folgt die 2. Dosis der Chemotherapie. Sie wird noch gut vertragen, doch das Kind ist weiterhin apathisch. Der S-Na-Wert beträgt 132 mmol/l.

In den folgenden 7 Tagen ist das Kind weiter müde und apathisch, es schläft viel, ißt aber ausreichend.

Am 16. Behandlungstag fiebert das Kind. Nach abgenommener Blutkultur (sie ergibt vergrünende Streptokokken) wird es antibiotisch behandelt. Da es zu diesem Zeitpunkt sehr schlecht ißt, wird eine ausreichende Ernährung nur noch über eine Magensonde möglich. Am selben Tag folgt der 3. Zyklus der Chemotherapie.

Am 17. Behandlungstag ist das Kind fieberfrei, aber weiter apathisch.

Am 18. Behandlungstag, bei weiterer Fieberfreiheit, macht der mentale Zustand des Kindes - es ist apathisch, fast somnolent - eine Lumbalpunktion erforderlich. Die Lumbalpunktion bringt keine Klärung des Krankheitsbildes.

Ab dem 20. Behandlungstag wird G. F. parenteral ernährt. Die zugeführte Na-Menge beträgt 4 mmol/kg/d (Erhaltungsbedarf bei vollständiger parenteralen Ernährung: 2 - 3 mmol/kg/d).

Die schließlich am 21. Behandlungstag (11 Tage nach der letzten Elektrolytbestimmung) abgenommenen Elektrolytwerte ergeben für das S-Na einen Wert von 122 mmol/l.

Am 22. Behandlungstag ist das S-Na auf 120 mmol/l abgesunken, das Kind ist somnolent, stark verlangsamt in den neurologischen Reaktionen und hat ein mittelschwer verändertes EEG (das EEG vor Behandlungsbeginn war unauffällig). Die Urinosmolarität beträgt 275 mosm/l bei einer erniedrigten Serum-Osmolarität von 245 mosm/l (normal 290 - 300 mosm/l). Die Natriumsubstitution erfolgt mit 6 mmol/kg/d bei einer Infusionsmenge von 70 ml/kg/d.

Am 23. Behandlungstag erhält G. F. die 4. Dosis der Chemotherapie. Das S-Na beträgt 128 mmol/l, die Substitution erfolgt wie am Vortag.

Am 24. Behandlungstag fiebert G. F. erneut, trotz antibiotischer Therapie. In der Blutkultur wachsen Enterokokken. Das S-Na liegt bei 128 mmol/l, substituiert wird das Kind mit 8 mmol/kg/d Natriumchlorid. Die Bewußtseinslage ist unverändert.

Am 25. Behandlungstag werden bei gleichem klinischem Bild Na-Werte von 125 auf 128 mmol/l gemessen. Die Urinosmolarität beträgt 720 mosm/l bei einer Serumsmolarität von 260 mosm/l. An diesem Tag werden 10 mmol/kg/d Natriumchlorid substituiert. Wegen der Somnolenz und eines positiven Meningismus führt man erneut eine Lumbalpunktion durch. Sie bringt kein positives Ergebnis.

Am 26. Behandlungstag liegen die gemessenen Na-Werte bei 128 und 130 mmol/l. Substituiert wird mit 11 mmol/kg/d Natriumchlorid.

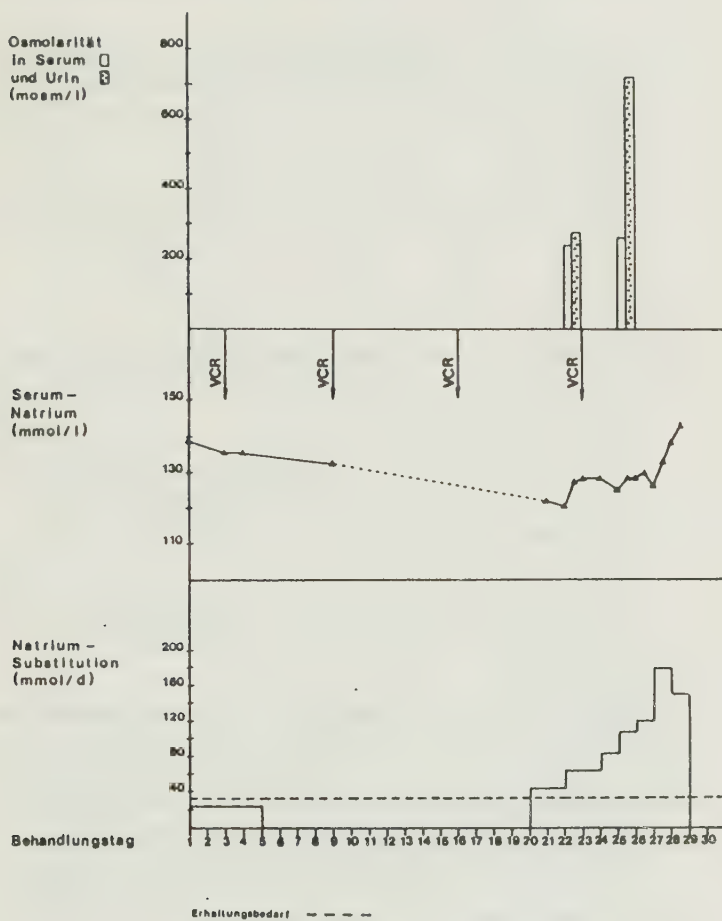
Am 27. Behandlungstag wird der Zustand des Kindes schlechter. Es hat jetzt Durchfälle und fiebert erneut. Die Na-Werte liegen bei 126 und 133 mmol/l. Die Substitution erfolgt mit 17 mmol/kg/d Natriumchlorid.

Am 28. Behandlungstag ist das Kind weiter somnolent, es hat flohstichartige Blutungen, ein geblähtes Abdomen mit geringer Peristaltik, tonisch-klonische Krämpfe und schließlich Streckkrämpfe. Das S-Natrium liegt unter einer Substitution von 12 mmol/kg/d bei 138 und 143 mmol/l.

Das Kind verstirbt schließlich mit Streckkrämpfen unter dem Zeichen einer zentralen Atemlähmung. Es erfolgt keine Sektion.

Abb. 7

OSMOLARITÄT, SERUM-NATRIUM UND NATRIUM-SUBSTITUTION ZU FALLBERICHT I



Fallbeschreibung 2: Patient Nr. 53

Es handelt sich bei F. Ch. um ein 2 Jahre altes Mädchen, bei der 17.09.82 die Diagnose "Rhabdomyosarkom im Ephipharynx" gestellt wird.

Die Chemotherapie, bestehend aus Vincristin, Cyclophosphamid, Actinomycin-D und Adriablastin wird begonnen. Außer einer Streptokokkensepsis im Oktober, die unter antibiotischer Therapie bald zum Abklingen kommt, wird sowohl die Chemotherapie als auch die ab 22. Oktober - 8. Dezember gleichzeitig durchgeführte Tumorbestrahlung gut vertragen.

Die vorläufig letzte Behandlung mit 0,8 mg VCR und 0,4 mg Lyovac erfolgt am 11. Dezember.

Am 16. Dezember wird F. Ch. wegen einer schweren Stomatitis stationär aufgenommen.

Nach Abnahme der Blutkulturen, die negativ bleiben, wird das Mädchen antibiotisch behandelt und gleichzeitig parenteral ernährt, da sie jede Nahrungsaufnahme verweigert.

Am 22. Dezember können die Antibiotika abgesetzt werden, die parenterale Ernährung wird fortgesetzt, da F. Ch. weiterhin die Nahrungsaufnahme verweigert.

Unter einer Na-Substitution von ca. 3,2 mmol/kg/d bleiben die Elektrolytwerte ausgeglichen.

Sie betragen am 28. Dezember: Na 137; K 4,2; Cl 95; Ca 2,7;

Am 1. Januar verschlechtert sich der Allgemeinzustand unter gleichbleibender Therapie.

Am 2. Januar hat F. Ch. 2 generalisierte Krampfanfälle, sie wird auf die Intensivstation verlegt. Zu diesem Zeitpunkt beträgt das S-Na 117 mmol/l (K 4,6; Cl 68; Ca 2,3;) Im Computertomogramm findet sich kein Hinweis auf eine Drucksteigerung. Das S-Na sinkt an diesem Tag weiter bis auf einen Wert von 110 mmol/l.

Die Substitution erfolgt mit ca. 25 mmol/kg/d Natrium. Gleichzeitig wird die Flüssigkeit reduziert von 100 ml/kg/d auf 75 ml/kg/d.

Damit steigt der Serum-Natrium-Wert auf 125 mmol/l.

Am 3. Januar liegt der S-Na-Wert zwischen 124 und 132 mmol/l bei einer Substitutionsmenge von 17 mmol/kg/d und einer Flüssigkeitszufuhr von 65 ml/kg/d.

Die an diesem Tag durchgeführte Urinmessung ergibt bei einer Gesamtausscheidung von 725 ml eine Na-Ausscheidung von 185 mmol/l = 135 mmol gesamt.

Die Urin-Osmolarität beträgt 765 mosmol/l.

Am 4. Januar stabilisieren sich die S-Na-Werte auf 136 - 138 mmol/l, bei weiterer Na-Substitution von 11 mmol/kg/d und Flüssigkeitsreduktion auf 65 ml/kg/d.

Diese Tendenz setzt sich am 5. Januar bei einer Substitution von 9 mmol/kg/d fort.

Unter langsamem Ausschleichen der Na-Substitution liegen die Na-Werte in den folgenden 4 Tagen im Normbereich.

Eine erneute Urinuntersuchung ergibt für den 10. Januar: Na-Ausscheidung 32,4 mmol/l; K 25,7 mmol/l.

Die Infusionstherapie wird beendet, die Chemotherapie mit 0,75 mg VCR + 0,2 mg Lyovac fortgesetzt.

Das Mädchen ist in gutem Allgemeinzustand. Sie wird am 14. Januar entlassen.

Nach einer neuerlichen Episode mit Verdacht auf Sepsis und antibiotischer Therapie zwischen dem 17. Januar und 25. Januar (ohne starke Hyponatriämie, niedrigster Na-Wert 133 mmol/l) werden alle folgenden Chemotherapiebehandlungen ambulant durchgeführt und gut vertragen.

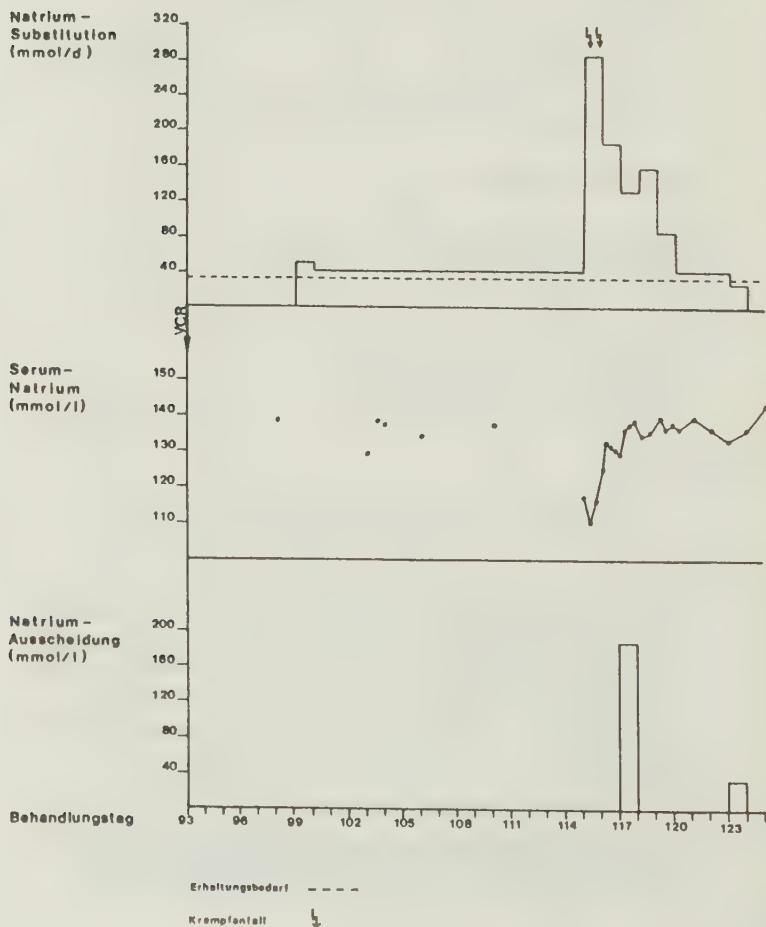
Die Na-Werte liegen bei den Kontrollen im Normbereich.

Die letzte Therapie erfolgt am 27. September 83.

Seither befindet sich F. Ch. in ambulanter Kontrolle und ist bisher rezidivfrei geblieben.

Abb. 8

NATRIUM-SUBSTITUTION, SERUM-NATRIUM, NATRIUM-AUSSCHIEDUNG
ZU FALLBERICHT 2



IX.

Diskussion

In dieser Arbeit soll hauptsächlich auf die klinische Bedeutung der Hyponatriämie im Verlauf der Chemotherapie hingewiesen werden. Über ihre Ätiologie können wir wegen der Unvollständigkeit unserer Labordaten nur Vermutungen aufstellen.

Wir fanden bei insgesamt 71 % unserer chemotherapeutisch behandelten Patienten eine Hyponatriämie und 47 % von diesen zeigten entsprechende Symptome: Schlapptheit, Somnolenz oder Krampfanfälle.

Es zeigt sich, daß die Hyponatriämie eine sehr häufige Elektrolytverschiebung bei chemotherapeutisch behandelten Patienten ist, wenn nicht die häufigste überhaupt, wie Afzal Mir et al. (1) bei einer Untersuchung an AML-Patienten aufwiesen. Unsere Patienten entwickelten die Hyponatriämie unabhängig von ihrer Grunderkrankung, so daß der Verdacht naheliegt, die Chemotherapie sei Ursache oder zumindest Auslöser der Hyponatriämie.

Alle unsere Patienten haben im Verlauf ihrer Chemotherapie Vincristin erhalten. Vincristin ist dafür bekannt, daß es vermutlich aufgrund seiner Neurotoxizität - über eine inadäquate ADH-Ausschüttung und damit eine vermehrte H₂O-Rückresorption eine Hyponatriämie bewirkt. Ein kausaler Zusammenhang zwischen VCR-Gabe und Hyponatriämie ist deshalb naheliegend.

Auf diesen Zusammenhang wies als erster Fine et al. (6) hin, der 1966 einen Bericht über ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) im Zusammenhang mit Vincristin veröffentlichte. Ihm folgten in den nächsten Jahren Berichte anderer Autoren.

So berichtet Slater 1969 über einen 7jährigen Jungen mit akuter lymphatischer Leukämie und Hyponatriämie bei Vincristintherapie (24).

Cutting und Meriwether 1981 über je einen Fall von SIADH bei mit Vincristin behandelten Patienten (5, 15).

Nicholson et al., Oldham und Suskind et al. über je einen Fall von SIADH und Vincristingabe (17, 18, 27).

1973 folgt ein Bericht von Robertson et al. über einen 50jährigen Patienten mit Hyponatriämie nach Vincristingabe (21).

Stuart et al. berichten 1985 über ein 4jähriges Mädchen mit akuter lymphatischer Leukämie, das ebenfalls nach Vincristintherapie eine schwere Hyponatriämie entwickelt (26).

1982 erscheint eine Untersuchung von Ginsberg et al. an 12 Patienten mit metastasierenden Keimzelltumoren und SIADH nach Vinblastingabe (9).

Das SIADH, erstmals beschrieben 1957 bei Patienten mit Bronchialcarzinom von Schwartz et al. (22), ist charakterisiert durch

- Hyponatriämie bei gleichzeitig hoher Na-Ausschüttung im Urin
- Hypoosmolarität des Serums bei gleichzeitiger Hyperosmolarität des Urins (im Vergleich zum Serumwert)
- Keine Anzeichen von Dehydrierung
- Normale Nieren- und Nebennierenfunktion (3)

Die oben zitierten Autoren hatten dafür neben S-Na-Werten Natriumausfuhr (5, 6, 9, 17, 26); Osmolarität von Serum und Urin (5, 9, 17, 21, 24, 26, 27) und einige die ADH-Konzentration im Serum (21, 27) und Urin (26) gemessen.

Ehe wir durch einige schwer verlaufende Fälle auf das Problem der Hyponatriämie aufmerksam wurden, schenkte niemand den zwar häufigen, aber meist asymptomatischen niedrigen S-Na-Werten Beachtung. Die Patienten wurden zwar mit Na substituiert, es wurden aber keine Laborwerte bestimmt, die ein SIADH hätten sichern können. Auch als die symptomatischen, hyponatriämischen Patienten bereits unter der Verdachtsdiagnose SIADH behandelt wurden, scheiterte die Bestimmung vor allem der Na-Urinausscheidung und der Urinosmolarität häufig an organisatorischen Mängeln.

So standen uns für unsere retrospektive Untersuchung nur die Daten des S-Natriums und der Natriumzufuhr bzw. in einigen Fällen der Na-Ausscheidungen zur Verfügung.

Diese Daten erlauben uns folgende Aussagen:

Nur 3 von 63 Patienten hatten bereits vor Behandlungstermin hyponatriämische Werte, sie entwickelten im Verlauf der Therapie keine stärker ausgeprägte Hyponatriämie. Alle symptomatischen Patienten hatten zu Behandlungsbeginn ein ausgeglichenes Serum-Natrium und wurden meist nach der 1. oder 2. Dosis der Chemotherapie hyponatriämisch.

Obwohl die Chemotherapie mit Vincristin schemage-recht fortgeführt wurde, normalisierten sich die Na-Werte bei den Patienten, die überlebten.

Trotz hoher Na-Zufuhr blieben die S-Na-Werte häufig unverändert niedrig, was für eine starke Na-Ausscheidung über den Urin spricht, da andere Ursachen wie exzessives Erbrechen oder Schwitzen nicht vorhanden waren (3).

Für eine normale Nierenfunktion sprachen bei unseren Patienten die stets normalen Kreatinin- und Harnstoffwerte.

Eine Funktionsstörung der Nebenniere kann als ausgeschlossen gelten, da keiner der Patienten klinische Symptome einer Nebennierenrinden-Insuffizienz aufwies.

Unsere Vermutung, den Hyponatriämien im Verlauf der Chemotherapie läge ursächlich ein SIADH, ausgelöst durch Vincristin, zugrunde, kann durch die Analyse der Fallbeschreibung 1 gestützt werden.

Um Mißverständnisse auszuschließen, muß man vorausschicken, daß der Fall F. G. nicht ausgewählt wurde, weil wir annehmen, daß F. G. an der Hyponatriämie verstarb, sondern weil in diesem Fall als einzigem sowohl Serum- als auch Urinosmolalität bestimmt wurde.

F. G. entwickelte bereits nach dem 1. Zyklus der Chemotherapie eine Hyponatriämie. Da ausgeprägte Symptome fehlten, kontrollierte man den Wert von 132 mmol/l S-Natrium nicht. Auch als das Kind in den folgenden Tagen apathischer wurde, dachte man, als es schließlich 7 Tage nach der letzten Elektrolytbestimmung fieberte, eher an eine Sepsis; man nahm Blutkulturen ab, die auch positiv wurden, behandelte antibiotisch und machte am nächsten Tag, als das Kinde zwar fieberfrei, aber sehr apathisch bis somnolent war, eine Lumbalpunktion. Sie erbrachte keine Klärung des Zustandes.

Erst am 21. Behandlungstag (11 Tage nach der letzten Elektrolytbestimmung) wurden die Elektrolyte erneut bestimmt. Dabei ergab sich ein Na-Wert von 122 mmol/l und damit eine Erklärung für Somnolenz und EEG-Veränderungen, die am darauffolgenden Tag beobachtet wurden.

Ein S-Natrium von 120 mmol/l, am 22. Behandlungstag abgenommen und die bei einer Serum-Osmolarität von 245 mosm/l unverhältnismäßig hohe Urin-Osmolarität von 275 mosm/l sprechen für ein SIADH.

2 Tage nach der letzten Dosis Vincristin, am 25. Behandlungstag, war die Serum-Osmolarität 260 mosm/l bei einer Urin-Osmolarität von 720 mosm/l.

Obwohl wir keine ADH-Bestimmung durchgeführt haben, glauben wir, daß es sich in diesem Fall um ein SIADH gehandelt hat.

Dieser Fall gibt aber nicht nur einen Hinweis auf die Ätiologie der häufigen Hyponatriämien unter Chemotherapie, sondern zeigt auch gleichzeitig deren klinische Bedeutung.

Zwar sind die Hyponatriämien meist asymptomatisch, doch manchmal führen sie, wie in 2 Fällen dargestellt (die Liste ließe sich erweitern) zu dramatischen Krankheitsverläufen.

Da es sich bei der Natriumbestimmung um eine einfach durchzuführende Routineuntersuchung handelt und den Patienten in der Intensivphase einer Chemotherapie sowieso häufig Blut abgenommen wird, möchten wir darauf hinweisen, daß häufiger, in jedem Fall aber bei einer Änderung der Aktivität oder Bewußtseinslage der Kinder, das S-Na bestimmt werden sollte.

In fast allen Fällen der symptomatischen Hyponatriämien zeigten die Kinder Müdigkeit und eine allgemeine Schlappeheit. Da sich diese Symptome häufig als die ersten Anzeichen einer schweren Hyponatriämie erwiesen, sollte bei solchen Anzeichen eine Elektrolytbestimmung erfolgen.

Auf diese Weise kann man den kleinen Patienten Eingriffe, wie z. B. eine Lumbalpunktion ersparen, diagnostische Unklarheiten beheben und sie eventuell von intensivmedizinischer Behandlung, wie im der Fallbeschreibung 2, bewahren, wenn der Zustand rechtzeitig erkannt und gezielte Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Bei diesen Gegenmaßnahmen handelt es sich in erster Linie um eine Flüssigkeitsrestriktion (3, 16), die als beste Therapie des SIADH gilt. Gerade dies aber ist häufig bei Patienten unter Chemotherapie nicht durchführbar.

Sowohl die Applikation der Chemotherapie, als auch die oft notwendige antibiotische Behandlung erfordern Lösungsmittelmengen, die nur schwer zu reduzieren sind. So muß man bei diesen Patienten ebenso wie bei Patienten mit schweren Symptomen, z. B. Koma, Krämpfen, neben einer weitgehenden Flüssigkeitsrestriktion zusätzlich Natrium substituieren. Wenn auch dabei sehr viel wieder verloren wird (3), so ist es doch die geeignete Maßnahme, die, wenn auch nur vorübergehend, einem zu starken Absinken der Osmolarität entgegenwirkt.

Zum Absetzen der Chemotherapie waren wir in keinem Fall gezwungen.

X. **Zusammenfassung**

Die Hyponatriämie ist eine sehr häufige Nebenwirkung der Chemotherapie, v. a. der Behandlung mit Vincristin.

Trotz ihres meist gutartigen Verlaufs zwingen die selteneren schweren Krankheitsverläufe zu stärkerer Aufmerksamkeit und häufigeren Elektrolytkontrollen, speziell bei Kindern mit Veränderungen in ihrer Aktivität und Bewußtseinslage, während einer Chemotherapie.

XI. Literaturliste

1. Afzal Mir, M. and Delamore, I. W.
Metabolic Disorders in Acute Myeloid Leukaemia
Brit J Haematol, 1978, 40: 79 - 92
2. Behrman R. E., Vaughan V. C., Nelson W. E.,
Textbook of Pediatrics,
12th ed. 1983 by W. B. Saunders Comp.
3. Bartter, F. C. and Schwartz, W. B.
The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone
Amer J Med, 1967, 42: 790 - 806
4. Creutzig, U., Ritter, J., Langemann, H.-J., Riehm, A., Henze, G., Niethammer, D., Jürgens, H., Stollmann, B., Lasson, U., Kabisch, H., Wahlen, W., Löffler, H., Schellong, G.
Akute myeloische Leukämie bei Kindern
Ergebnisse der kooperativen Therapiestudie BFM-78 nach 3 3/4 Jahren
Klin. Pädiat, 1983, 195: 152 - 160
5. Cutting, H. O.
Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Secondary to Vincristine Therapy
Amer J Med, 1971, 51: 269 - 271
6. Fine, R. N., Clarke, R. R. and Shore, N. A.
Hyponatremia and Vincristine Therapy
Amer J Dis Child, 1966, 112: 256 - 259
7. Freedman, D. B., Shannon, M., Dandona, P., Prentice, H. G. and Hoffbrand, A. V.
Hypoparathyroidism and Hypocalcaemia During Treatment for Acute Leukaemia
Br Med J, 1982, 284: 700 - 702
8. Ganong, W. F.
Lehrbuch der Medizinischen Physiologie,
3. Auflage, Springer, Berlin 1974

9. Ginsberg, S. J., Comis, R. L. and Miller, M.
The Development of Hyponatremia Following Combination Chemotherapy for Metastatic Germ Cell Tumors
Med Ped Oncol, 1982, 10: 7 - 14
10. Graubner, U. B., Haas, R. J., Janka, G., Gaedicke, G., Kohne, E., Rieber, E.P.
Münchener Studie zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter (ALL 77 - 02)
klin. Pädiat., 1985, 197: 207 - 214
11. Levin, L., Sealy, R. and Barron, J.
Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Following Cis-Dichlorodiammineplatinum II in a Patient with Malignant Thymoma
Cancer 1982, 50: 2279 - 2282
12. Littlewood T. J.
Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Due to Treatment of Lung Cancer with Cisplatin
Thorax, 1984, 39: 636 - 637
13. Loehrer, P. G. and Einhorn, L. H.
Cisplatin
Ann Int Med 1984, 100: 704 - 713
14. Maurer, H. M.
The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.
The Cancer Bulletin of the University of Texas
M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston, 1982, 34: 108
15. Meriwether, W. D.
Vincristine Toxicity with Hyponatremia and Hypochloremia in an Adult
Oncology 1971, 25: 234 - 238
16. Moses, A. M., Miller, M. and Streeten, D. H. P.
Pathophysiologic and Pharmacologic Alterations in the Release and Action of ADH
Metabolism 1976, 25: 697 - 721

17. Nicholson, R. G. and Feldman, W.
Hyponatremia in Association with Vincristine
Therapy
C. M. A. Journal 1972, 106: 356 - 357
18. Oldham R. K. and Pomeroy, T. C.
Vincristine Induced Syndrome of Inappropri-
ate Secretion of Antidiuretic Hormone
So Med J., 1972, 65: 1010 - 1012
19. Padfield, P. L., Morton, J. J., Brown, J.
J., Lever, A. F., Robertson, B. S., Wood
M. and Fox, R.
Plasma Arginine Vasopressin in the Syndrome
of Antidiuretic Hormone Excess Associated
with Bronchogenic Carcinoma
Amer J Med 1976, 61: 825 - 831
20. Peterdorf, R. G.
Harrisons's Principles of Internal Medicine
10th ed. 1983, Mc Graw Hill, Inc.
21. Robertson, G. L., Bhoopalam, U., Zelkowitz,
L. J.
Vincristine Neurotoxicity and Abnormal Se-
cretion of Antidiuretic Hormone
Arch Intern Med, 1973, 132: 717 - 720
22. Schwartz, W. B., Bennett, W., Curelop, S.
and Bartter, F. C.
A Syndrome of Renal Sodium Loss and Hypona-
tremia Probably Resulting from Inappropriate
Secretion of Antidiuretic Hormone.
Amer J Med 1957, 23: 529 - 542
23. Silbernagl, Stefan
Taschenatlas der Physiologie
1979, Thieme, Stuttgart
24. Slater, L. M., Wainer, R. A. and Serpick,
A. A.
Vincristine Neurotoxicity with Hyponatremia
Cancer 1969, 23: 122 - 125
25. Steele, T. H., Serpick, A. A., Block, J. B.
Antidiuretic Response to Cyclophosphamide in
Man
J pharmacol Exp Ther 1973, 185: 245 -
253

26. Stuart, M. J., Cuaso, C., Miller, M. and Oski, F. A.
Syndrome of Recurrent Increased Secretion of Antidiuretic Hormone
Following Multiple Doses of Vincristine
Blood, 1975, 45: 315 - 320
27. Suskind, R. M., Brusilow, S. W. and Zehr, J.
Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Produced by Vincristine Toxicity
(with Bioassay of ADH Level)
J Ped 1972, 81: 90 - 92
28. De Vita, V. T., Hellman, S., Rosenberg, S. A.,
Cancer, Principles and Practice of Oncology
1982 by J. B. Lippincott Comp.
29. De Wardener, H. E. and Clarkson, E. M.
The natriuretic hormone: Recent Developments
Clinical Science, 1982, 63: 415 - 420

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Haas für die Überlassung des Themas,
Frau Dr. R. Dickerhoff für ihre fachkritischen Anregungen und Be-
treuung und Frl. Petra Schmid für die Schreibarbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

18. Okt. 1953 geboren in München

Eltern: Georg (06.06.30.) und Josefa
(13.05.54) Huber, geb. Brendle

3 leibliche Geschwister, 1 Adoptiv-
schwester, 3 Pflegegeschwister

27. Dez. 1983 Eheschließung mit Hugo Wanninger

27. Okt. 1985 Geburt unseres Sohnes Simon Josef

Schulischer und beruflicher Werdegang

1960 - 1964 Volksschule Moosach bei Grafing

1964 - 1966 Oberrealschule Grafing

1966 - 1973 Gymnasium Pfaffenhofen/Ilm, neusprachlicher Zweig

1973 Gymnasium Pfaffenhofen/Ilm - Abitur

1973 - 1974 Pädagogikstudium an der LMU München

1974 - 1977 Tätigkeit als Schwesternhelferin im
Krankenhaus des Barmherzigen Brüder
in München

1978 - 1984 Medizinstudium an der LMU München

18. Apr. 1984 Erhalt der Approbation

seit 1. Dez. 1984 Beschäftigung als Ärztin an der Kinderklinik des LMU München

Summary of work

Previous work

- 1970 - 1971: *Summary of work*
 1970: *Summary of work*
 1971: *Summary of work*
- 1972 - 1973: *Summary of work*
 1972: *Summary of work*
 1973: *Summary of work*

Summary of work

- 1974 - 1975: *Summary of work*
 1974: *Summary of work*
 1975: *Summary of work*
- 1976 - 1977: *Summary of work*
 1976: *Summary of work*
 1977: *Summary of work*
- 1978 - 1979: *Summary of work*
 1978: *Summary of work*
 1979: *Summary of work*
- 1980 - 1981: *Summary of work*
 1980: *Summary of work*
 1981: *Summary of work*
- 1982 - 1983: *Summary of work*
 1982: *Summary of work*
 1983: *Summary of work*
- 1984 - 1985: *Summary of work*
 1984: *Summary of work*
 1985: *Summary of work*
- 1986 - 1987: *Summary of work*
 1986: *Summary of work*
 1987: *Summary of work*
- 1988 - 1989: *Summary of work*
 1988: *Summary of work*
 1989: *Summary of work*
- 1990 - 1991: *Summary of work*
 1990: *Summary of work*
 1991: *Summary of work*

